

В.В. ЖИЗНИН, О.В. ШУРЫГИНА, О.О. ПОПОВА,  
А.В. БАЧУРИН, Д.Ю. КУТИХИН**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СОЗРЕВАНИЯ ООЦИТА:  
РОЛЬ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА В РЕГУЛЯЦИИ МЕЙОЗА**

**Ключевые слова:** оогенез, мейоз, кумулюсные клетки, циклические нуклеотиды (цАМФ, цГМФ), вспомогательные репродуктивные технологии, лютеинизирующий гормон.

*В данной обзорной работе подробно рассмотрены молекулярные механизмы мейотического созревания ооцита млекопитающих с акцентом на роль лютеинизирующего гормона и его взаимодействие с сигнальными путями, регулирующими уровни циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ). Представлен структурированный анализ ключевых этапов фолликулогенеза, механизма мейотической блокировки и ее снятия, а также молекулярных компонентов, участвующих в регуляции проницаемости целевых контактов между соматическими клетками и ооцитом. Обсуждается вклад различных фосфодиэстераз, рецепторов и пептидных медиаторов в инициацию мейоза. Особое внимание уделено двойственной роли лютеинизирующего гормона: как триггера для каскада внутриклеточных изменений в клетках гранулезы и кумулюса, и как косвенного инициатора возобновления мейоза в ооците. Рассмотрены последние достижения в области визуализации и мониторинга внутриклеточных сигнальных событий с использованием FRET-датчиков и молекулярных маркеров. Обзор отличается от ранее опубликованных аналогичных работ тем, что не ограничивается описанием отдельных сигнальных компонентов, а выстраивает целостную модель регуляции мейоза, включая как классические, так и недавно открытые молекулы. Кроме того, работа рассматривает перспективные направления модуляции этих процессов в рамках вспомогательных репродуктивных технологий, предлагая потенциальные мишени для повышения ооцитарной компетентности и успешности программ экстракорпорального оплодотворения.*

**Введение.** Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) человека – относительно молодая область медицины. Исследование оогенеза человека имеет определенные ограничения, в связи с чем детальный анализ развития фолликулов яичников млекопитающих и их эндокринной функции является основополагающим для понимания ключевых аспектов благодаря многочисленным исследованиям. Генетические, цитофизиологические особенности репродуктивного цикла женского организма млекопитающих стали более понятными. Исследования на биологическом материале мышей и крыс оказались отличным источником знаний для идентификации генов, которые критически важны для нормального развития и функционирования яичников млекопитающих. Мутации во многих человеческих гомологах этих генов часто коррелируют с возникновением бесплодия у женщин [12].

**Цель обзора** – анализ и оценка актуальных данных по проблеме нарушения оогенеза ооцитов человека. Детальный анализ молекулярных механизмов мейотического созревания ооцита млекопитающих с акцентом на роль лютеинизирующего гормона (ЛГ) и его влияния на сигнальные пути, регулирующие уровни циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ), проводится с целью выявления потенциальных биомаркеров ооцитарной компетентности, улучшения диагностики и подходов в области вспомогательных репродуктивных технологий.

Использованы зарубежные источники литературы с 1968 по 2024 г., которые были взяты из электронных библиотек научных публикаций и медицинских баз данных, в частности из таких, как «Академия Google», Oxford Academic, «Science Research» и PubMed. В обзор включались источники, соответствующие теме данного обзора, поиск которых производился с помощью следующих ключевых слов: лютеинизирующий гормон, оогенез, мейоз, кумулюсные клетки, циклические нуклеотиды (цАМФ, цГМФ).

**Фолликулогенез.** Ооциты формируются из оогоний, происходящих от первичных половых клеток, которые впервые появляются в желточном мешке на третьей неделе эмбрионального развития. Первичные половые клетки мигрируют в генитальный гребень примерно на пятой неделе беременности, где начинают активно делиться митозом, образуя до 7 миллионов оогоний к пятому месяцу внутриутробного развития. Затем из части оогоний путем мейоза формируются первичные ооциты. Окруженные одним слоем веретенообразных клеток – предшественников гранулезных клеток (ГК), ооциты организуются в примордиальные фолликулы. Эти структуры начинают формироваться также примерно на пятом месяце беременности.

Веретенообразные клетки дифференцируются в гранулезные клетки, которые при последующей пролиферации и изменении морфологии трансформируют примордиальный фолликул в первичный. На данном этапе начинается функциональная специализация клеток фолликула.

Гранулезные клетки, в зависимости от их локализации по отношению к ооциту, начинают подразделяться на два функциональных подтипа:

- клетки лучистого венца (*corona radiata*), находящиеся в непосредственном контакте с ооцитом;
- кумулюсные клетки (*cumulus oophorus*), окружающие его более рыхлым слоем. Клетки лучистого венца осуществляют плотный контакт с ооцитом через промежуточные контакты (*gap junctions*), передавая сигналы, питательные вещества и метаболиты, критически важные для его роста и компетентности.

Кумулюсные клетки выполняют поддерживающую и сигнальную функцию, участвуют в регуляции возобновления мейоза, синтезе гиалуроновой кислоты и создают вокруг ооцита трехмерную матрицу, необходимую для овуляции.

Дегенеративный процесс, известный как атрезия, приводит к значительному снижению количества ооцитов, примерно от 7 млн до 1 млн к моменту рождения. Первичные ооциты, заключенные в примордиальных и первичных фолликулах, остаются в стадии диплотены профазы I мейоза до наступления полового созревания и начала овариального цикла [52].

Примордиальные фолликулы непрерывно покидают нерастущий пул ооцитов, начиная с полового созревания. Переход из стадии спящих примордиальных фолликулов в растущие первичные фолликулы является критическим этапом в фолликулогенезе. Первичные фолликулы состоят из кубовидных гранулезных клеток, базальной пластинки и первичного ооцита диаметром 20 мкм [23, 43]. Далее первичные фолликулы переходят в стадию вторичных фолликулов, и они уже имеют два слоя гранулезных клеток, блестящую оболочку (*Zona pellucida*) и клетки теки. Процесс роста усложняется на стадии вторичных фолликулов, так как начинается выработка эстрогена, прогестерона и андрогенов, а также формирование щелевых контактов. Выделяют два типа соматических клеток: муральные гранулезные, выстилающие полость фолликула и ответственные за стероидогенез, и кумулюсные, окружающие ооцит. Они имеют общее происхождение, но при росте фолликула дифференцируются на два отличающихся слоя по локализации и функции.

Переход на следующую стадию в третичный фолликул (или антральный фолликул) сопровождается образованием значительного пространства, заполненного фолликулярной жидкостью, которое называется антральным отделом. Фолликул растет, достигая диаметра 2–5 мм. На этой стадии 2 млн соматических клеток фолликула окружают ооцит: муральные гранулезные клетки (mGCs) и кумулюсные клетки (CCs). Также образуются внутренняя (*theca interna*) и внешняя (*theca externa*) оболочки, появляются рецепторы к ЛГ (лютеинизирующему гормону). В этот же период эстроген становится доминирующим стероидным гормоном фолликула в результате повышенной активности фолликулярного стероидогенеза. Рост антрального фолликула зависит от уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ЛГ. Средний диаметр преовуляторного фолликула составляет 20 мм [11, 14, 19, 45, 63, 65, 72], а средний объем фолликула – 3,8 мл (3,1–8,2). Ооцит на этой стадии достигает максимального диаметра в 70 мкм.

#### **Роль цАМФ и цГМФ в мейотическом созревании ооцита млекопитающих.**

Переход от профазы I к метафазе II называется «созреванием ооцита» и представляет собой процесс, который включает в себя как ядерные, так и цитоплазматические изменения, которые позволяют оплодотворить зрелую яйцеклетку. Мейотическое созревание ооцитов является жизненно важным процессом, необходимым для развития ооцитов. Ооциты млекопитающих растут и проходят мейоз в фолликулах яичников. Важно понимать, что ооциты, останавливающиеся в профазе I мейоза, имеют ядерную структуру, известную под названием «зародышевый пузырек» (GV), и сохраняют мейотическую блокировку с окружающими фолликулярными клетками до тех пор, пока выброс пика ЛГ из гипофиза не начнет стимулировать незрелый ооцит к возобновлению мейоза. Все ооциты млекопитающих окружены кумулюсными клетками, которые образуют псевдомногослойный эпителий, при этом отростки клеток из первого, второго и даже третьего слоя протягиваются через внеклеточную оболочку ооцита – *zona pellucida* [2]. У женщины между ооцитами и соматическими клетками установлена похожая структурная и функциональная связь. Эта связь, безусловно, весьма динамичная *in vivo*, играет ключевую роль в регуляции нормального фолликулогенеза для обеспечения правильного и своевременного созревания ооцита и овуляции [39]. Основную роль при транспортировке нуклеотидов выполняют так называемые щелевые контакты, формирующиеся с ооцитом [1]. У мышей они состоят в основном из коннексина 37 [35, 47, 64]. По другим данным, возможен еще некоторый вклад коннексина 43 кумулюсных клеток [20, 35]. Локализация этих коннексинов и некоторых других сигнальных белков, которые регулируют остановку и возобновление мейоза в преовуляторных фолликулах, схематически показана на рис. 1. Сигналы, ингибирующие мейоз, от клеток муральной гранулезы поступают в ооцит, как через щелевые контакты, так и через фолликулярную жидкость. Ингибиторы щелевых контактов, такие как карбеноксолон, вызывают возобновление мейоза в преовуляторных фолликулах [48, 56, 61], как и пептиды или антитела, которые специфически блокируют либо коннексин 37, либо коннексин 43 [48, 56].

Давно признано, что одним из важнейших классов молекул, регулирующих созревание ооцитов млекопитающих, являются циклические нуклеотиды, а именно циклический аденозин 3',5'-монофосфат (цАМФ) и циклический гуанозин 3',5'-монофосфат (цГМФ). Они, особенно цАМФ, были предметом интенсивных исследований в течение последних 40 лет. Понимание механизмов, регулирующих возобновление мейоза ооцитов, осложнялось спорами об участии

падающего уровня цАМФ и одновременной потерей связи между щелевыми контактами кумулюсных клеток и ооцитом. Многие из споров того периода теперь урегулированы после важных открытий, демонстрируя источник и роль фосфодиэстераз (PDE) [40, 68], цАМФ [44], цГМФ в ооците [50, 71], а также участие натрийуретических пептидов [76]. Большое количество фундаментальных исследований доказывает, что блокирование мейоза зависит от высокого уровня цАМФ внутри ооцита. Этот нуклеотид вырабатывается ооцитом посредством стимуляции GPR3 рецептора Gs G-белка [44]. В некоторых научных работах проводили инъекцию ингибирующими антителами к Gs и/или доминантно-отрицательного Gs, который аналогично вызывал возобновление мейоза у ооцитов человека [10], что указывает на то, что этот механизм сохраняется среди ооцитов позвоночных.

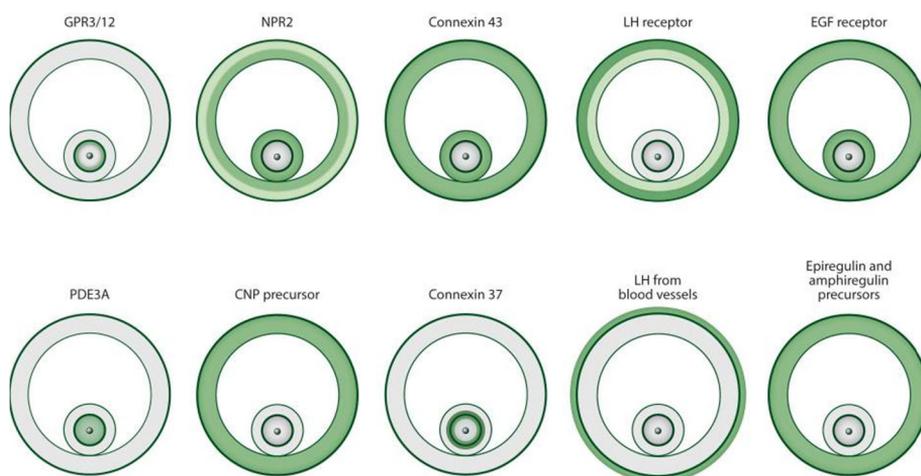


Рис. 1. Локализация некоторых сигнальных белков, которые регулируют остановку и возобновление мейоза в преовуляторных фолликулах.

Зеленый цвет указывает на присутствие белка, а более светлый зеленый цвет указывает на меньшее количество белка. Белый цвет указывает на то, что белок (или мРНК) либо не был обнаружен, либо обнаружен на уровне  $\leq 10\%$  от того, что было обнаружено в другом месте [28]

Циклический АМФ синтезируется из АТФ активной аденилатциклазой (АС). По данным специальной литературы известно, что в ооцитах грызунов присутствует и функционирует аденилатциклаза-3 (АС3) [21]. GPR3 является функциональным рецептором, обнаруженным в ооците, который может независимо синтезировать внутриооцитарный цАМФ [44]. Однако основным источником этого нуклеотида являются соматические клетки, окружающие ооцит. Он диффундирует внутрь благодаря щелевым контактам между ооцитом, кумулюсными и гранулезными клетками (рис. 2). Высокая концентрация внутриооцитарного цАМФ, в свою очередь, активирует протеинкиназу А (ПКА), которая предотвращает активацию фактора, способствующего созреванию, удерживая ооцит в М-фазе.

Ооцит обладает мощной фосфодиэстеразой (ФДЭ), она необходима для контроля поддержания мейотического блока. Изучение ФДЭ ооцитов началось несколько десятилетий назад. Было обнаружено, что неспецифические ингибиторы ФДЭ, такие как теofilлин [7] и 3-изобутил-1-метилксантин (IBMX) [9, 38], поддерживают мейотический блок ооцитов *in vitro*. Еще в 1990-х гг. были опубликованы сообщения о наличии специфического семейства ФДЭ в ооците грызунов, а именно 3А тип, который имел название PDE3A и идентифицировался

с помощью гибридизации *in situ* [55]. Влияние специфических ингибиторов PDE3A на поддержание мейотического блока ооцита *in vitro* продемонстрировано теперь на многих видах млекопитающих: крысах [68], мышах [74], крупном рогатом скоте [42, 67], обезьянах [29], людях [46] и свиньях [34]. Значимое открытие было сделано на грызунах в 1990 г., которое продемонстрировало, что PDE3A является цГМФ-ингибируемым цАМФ-гидролизующим ферментом [41]. Давно известно, что цГМФ является ингибитором созревания ооцита [24], а после стимуляции ЛГ концентрация цГМФ в яичниках снижается [54]. Спустя три десятилетия его значимость стала очевидной, когда в двух ключевых работах было показано, что цГМФ, проникающий через щелевые контакты из гранулезно-кумуляного слоя в ооцит, ингибирует PDE3A ооцита [50, 71]. Таким образом, цГМФ из фолликулярных соматических клеток поддерживает достаточную концентрацию цАМФ внутри ооцита, тем самым поддерживая ооцит в состоянии остановки мейоза (рис. 2).

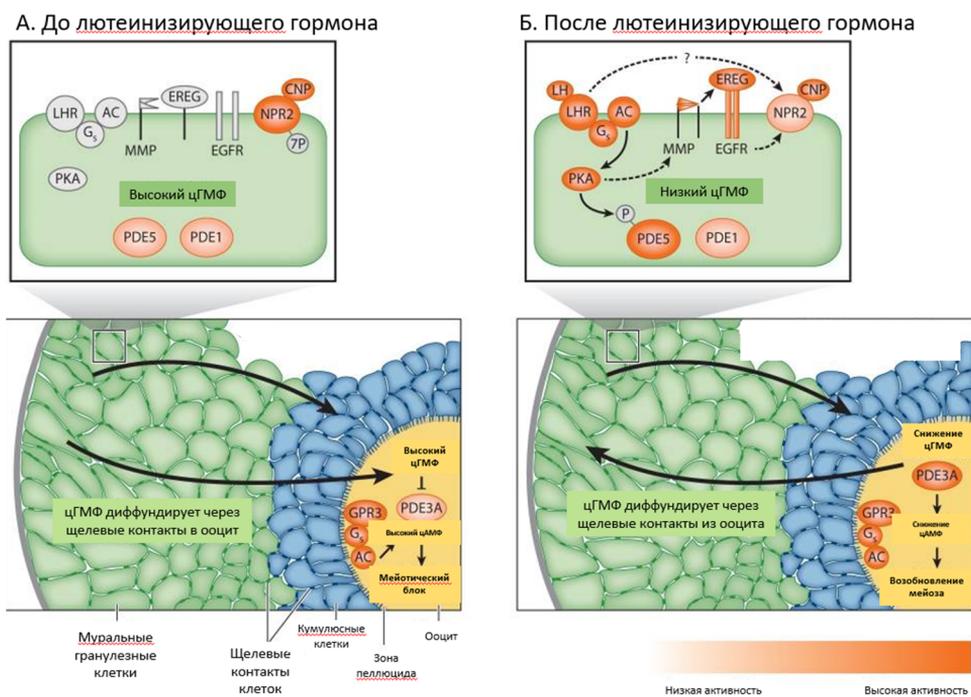


Рис. 2. Модель сигнальных путей, регулирующих остановку и возобновление мейоза в преовуляторных фолликулах. Эта модель отображает только события, происходящие в первые 20 мин после воздействия ЛГ. Последующие события, включая снижение проницаемости щелевых контактов, увеличение лигандов рецептора EGF и снижение натрийуретического пептида С-типа, также способствуют поддержанию цГМФ на низком уровне. Это запускает возобновление мейоза. А. Показаны фолликул и увеличенное изображение клетки муральной гранулезы до воздействия ЛГ. Б. Показаны события, происходящие в ответ на воздействие ЛГ. Сокращения: AC, аденилатциклаза; CNP, натрийуретический пептид С-типа; EGFR, рецептор эпидермального фактора роста; EREG, эпирегулин (и амфирегулин); GPR3, рецептор G-белка 3; G<sub>s</sub>, G<sub>s</sub> G-белок; ЛГ, лютеинизирующий гормон; LHR, рецептор ЛГ; MMP, матриксная металлопротеиназа; NPR2, рецептор натрийуретического пептида 2; PDE1, 3A, 5, фосфодиэстеразы различных типов; PKA, протеинкиназа А (рисунок был взят их источников [28, 62], надписи были переведены на русский язык)

Благодаря открытию роли натрийуретических пептидов модель сигнального пути блокировки мейоза была дополнена новыми данными. Семейство натрийуретических пептидов состоит из трех основных типов: предсердный натрийуретический пептид, мозговой натрийуретический пептид и натрийуретический пептид С-типа (CNP). Оказалось, что клетками муральной гранулы секретируется CNP, а кумулюсные клетки экспрессируют рецептор NPR2, который является членом семейства рецепторов гуанилатциклазы [76]. CNP диффундирует в фолликулярную жидкость и активирует NPR2 как в кумулюсных, так и в муральных гранулезных клетках. Стимуляция NPR2 с помощью CNP увеличивала внутриклеточные концентрации цГМФ как в кумулюсных клетках, так и в ооците, как мы уже описывали ранее в статье, поддерживая остановку мейоза [76]. CNP с тех пор был идентифицирован как пептид, ингибирующий мейоз ооцитов мыши [76], свиньи [58], крупного рогатого скота [30] и крысы [77]. Женщины с мутациями в *NPR2* фертильны в гетерозиготном состоянии, гомозиготность не исследовалась [33].

Мейотическое созревание ооцитов является жизненно важным процессом, необходимым для развития ооцитов. Подъем ЛГ нацелен на активность белков, которые регулируют мейотическое созревание ооцита, как в фолликулярном эпителии, так и в ооците [8, 28].

**Процессы, протекающие под действием ЛГ.** Всплеск ЛГ прекращает процесс ФСГ-зависимого стероидогенеза и роста гранулезных клеток, одновременно способствуя дифференцировке соматических клеток в лютеиновые клетки. Стимуляция созревания мейоза происходит посредством воздействия ЛГ на окружающие соматические клетки, а не на сам ооцит. ЛГ вызывает экспрессию белков, подобных эпидермальному фактору роста, в клетках муральной гранулы, которые действуют на клетки кумулюса, а они уже – через щелевые контакты на ооцит. Преовуляторный пик ЛГ вызывает созревание ооцитов, ни ооциты, ни кумулюсные клетки не экспрессируют рецепторы ЛГ. Известно только, что в преовуляторных фолликулах крыс и мышей рецепторы ЛГ располагаются преимущественно во внешних слоях муральных гранулезных клеток [15]. Сложность понимания заключается в том, что ЛГ передает сигналы через свой рецептор во внешних гранулезных клетках, а затем дистанционно инициирует возобновление мейоза в ооците, где расстояние может достигать до 10 клеточных слоев. Отсутствие четкого понимания и сложность данных процессов породили много дискуссий на эту тему.

Различные наблюдения указывают на тот факт, что рецепторы ЛГ находятся в клетках гранулы, и именно они опосредуют возобновление мейоза. Известно, что цГМФ может ингибировать гидролиз цАМФ в ооците, поэтому появилось предположение, что снижение цГМФ в ооците и влияние ЛГ на гранулезные клетки могут быть взаимосвязаны в возобновлении мейоза за счет двух вероятных сценариев: либо путем закрытия щелевых контактов, либо путем снижения концентрации цГМФ в гранулезных клетках [70]. Современные возможности использования различных концентраций нуклеотидов позволили проверить эту гипотезу, установив, что одним из важных компонентов инициации мейоза является быстрое снижение концентрации цГМФ во внешних гранулезных клетках, где расположены рецепторы к ЛГ. В результате цГМФ диффундирует из ооцита вниз по градиенту концентрации в кумулюсные клетки через щелевые контакты, где концентрация снижается. Но интересен тот факт, что позднее цГМФ поддерживаются на низком уровне в клетках кумулюса

за счет сигнальных путей, независимых от щелевых контактов [62]. Также приведены данные, что передача сигналов ЛГ снижает выработку агониста NPR2 CNP [32] и увеличивает выработку агонистов рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), которые действуют на снижение концентрации цГМФ [51]. Открытие того, что выброс ЛГ связан с активацией сигнальной сети EGF, дало новое понимание и подняло дополнительные вопросы о том, как сигнал ЛГ распространяется от клеток муральной гранулезы к кумулюс-ооцитарному комплексу для стимуляции повторного начала клеточного цикла ооцита и последующей овуляции. Увеличивается количество доказательств, подтверждающее важную роль трансактивации ЛГ EGFR в регуляции этих процессов. Стало известно, что EGF-подобные факторы роста амфирегулин (AREG), эпирегулин (EREG) и бетацеллюлин (BTC), а не сам конкретно EGF, быстро и кратковременно действуют в соматических клетках преовуляторных фолликулов за счет ЛГ, выступая в роли паракринных медиаторов, чтобы вызвать сигнальный путь рецептора EGF-ERK1/2 [3, 16, 51, 60]. Стимуляция EGF-подобных факторов роста за счет ЛГ/ХГЧ была зарегистрирована у многих видов обезьян [18], кур [73], свиней [6], лошадей [36], людей, полученных после программ ЭКО [27, 75]. У человека показали, что AREG не был обнаружен до всплеска ЛГ или до стимуляции гранулезных клеток ХГЧ *in vitro*, подтверждая, что накопление AREG требует стимуляции гонадотропином. Эпирегулин и мРНК бетацеллюлина были обнаружены как в человеческих муральных, так и в кумулюсных гранулезных клетках, хотя и на значительно более низких уровнях, чем AREG [75]. Интересно, что уровень AREG был значительно ниже в фолликулярной жидкости в тех фолликулах, где получали незрелые ооциты или ооциты, из которых впоследствии эмбрион развивался хуже, чем в жидкости из фолликулов, из которых получили хорошие ооциты [75]. У мышей были получены результаты по времени фосфорилирования EGFR и экспрессии мРНК амфирегулина (AREG) и эпирегулина (EREG). Их экспрессия начиналась уже через 30 мин после воздействия ЛГ (время, предшествующее началу мейоза ооцитов). Уровень мРНК AREG и EREG и фосфорилирование EGFR были максимальными в фолликулах через 2 ч стимуляции ЛГ. EGF-подобные факторы роста высвобождаются с поверхности клеток в виде зрелых растворимых пептидов путем протеолитического расщепления эктодомена. При их добавлении к комплексам кумулюс-ооцит или фолликулам в культуре активируются EGFR на поверхности соматических клеток, способствуя возобновлению мейоза ооцитов и пролиферации кумулюса.

Регуляция проницаемости щелевых контактов является еще одним компонентом в этой сложной системе. Проницаемость щелевых контактов снижается через 30 мин после пика ЛГ, достигает минимума через 1 ч и возвращается к исходному уровню через 5 ч [47, 62]. Снижение проницаемости было обнаружено с помощью флуоресцентных трассеров; остается открытым вопрос, снижается ли проницаемость также для цГМФ и/или цАМФ. Например, проницаемость щелевого соединения между клетками кумулюса и ооцитом у мышей, которая опосредована коннексином 37, не снижается в течение этого периода [47]. Резюмируя выше описанный процесс, вызванная ЛГ активация сигнального пути цАМФ–EGF–p–ERK1/2 участвует в пролиферации кумулюсных клеток, снижении цГМФ в соматических клетках, закрытии щелевых контактов и, возможно, является причиной стимуляции мейоза кумулюсными клетками [5, 49, 66].

Многие исследования подтверждают, что эффект ЛГ на цАМФ и цГМФ в ооцитах, находящихся в фолликулах, вызывает снижение как цАМФ [59, 61], так и цГМФ в самом ооците [25]. Более поздние исследования позволили установить время действия низких концентраций цАМФ и цГМФ после действия ЛГ. Они остаются низкими в ооците в течение как минимум 5 ч [50]. На основании этих измерений можно сделать вывод, что снижение уровня цГМФ в ооците приведет к увеличению гидролиза цАМФ под действием ФДЭЗА примерно в 5 раз, что влечет за собой снижение уровня цАМФ в ооците [50, 71].

Несмотря на кажущуюся изученность влияния ЛГ, присутствуют сложности понимания повышения концентрации цАМФ после его пика вне ооцита, так как активация Gs в клетках муральной гранулы увеличивает продукцию цАМФ аденилатциклазой [26, 69]. Современные методы мониторинга активности сигнальных путей, измерение концентрации вторичных мессенджеров (например, цАМФ, ионов  $Ca^{2+}$ ), отслеживание белок-белковых взаимодействий проводятся методом FRET-датчиков – это мощный инструмент для визуализации динамических молекулярных процессов с субклеточной точностью. С помощью такого FRET-датчика было обнаружено, что приводит к повышению уровня цАМФ в фолликуле, который фиксируется при выполнении иммуноанализов [22, 57], особенно в клетках муральной гранулы [37]. Вызванное ЛГ увеличение цАМФ в муральных гранулезных клетках контрастирует со снижением цАМФ в ооците. Логично было бы предположить, что цАМФ будет диффундировать из гранулезных клеток в ооцит, но этого не происходит. Соединения коннексина 43 между гранулезными клетками и соединения коннексина 37 на поверхности ооцита проницаемы для цГМФ [62]. Однако некоторые типы щелевых контактов более проницаемы, например, для цГМФ, чем для цАМФ [4]. Соединения коннексина 43 высокопроницаемы для цАМФ [31, 53], но проницаемость цАМФ не была достаточно исследована для коннексина 37. Если бы коннексин 37 имел низкую проницаемость цАМФ, это могло бы объяснить, почему увеличение цАМФ гранулезных клеток не диффундирует в ооцит. Если фосфорилирование коннексина 43 селективно снижает проницаемость цАМФ (но не проницаемость цГМФ) между гранулезными клетками, то это также может способствовать предотвращению диффузии цАМФ в ооцит. Кроме того, активность фосфодиэстеразы цАМФ может ограничивать повышение цАМФ в гранулезных клетках от распространения в ооцит. Многие публикации подчеркивают повышение концентрации цАМФ вне ооцита (в клетках гранулы), так как это является одним из первых этапов, который стимулирует возобновление мейоза [13, 17, 37, 68]. Несмотря на этот овуляторный импульс, концентрация фолликулярного цАМФ, активация ооцитарного PDE3A и последующее падение внутриооцитарного цАМФ, очевидно, являются предпосылкой для дефосфорилирования PKA и активации фактора MPF (M phase promoting factor), стимулирующего M-фазу клеточного цикла с последующим возобновлением мейоза.

**Выводы.** ЛГ играет ключевую роль в регуляции мейотического созревания ооцита, инициируя сложные внутриклеточные сигнальные каскады, которые контролируют баланс циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) и активность белков, регулирующих клеточный цикл. Его действие осуществляется опосредованно через соматические клетки фолликула, что подчеркивает важность межклеточного взаимодействия в процессе созревания ооцита.

Закрытие щелевых контактов, снижение уровня цГМФ и деградация цАМФ в ооците запускают активацию MPF-комплекса, что приводит к возобновлению мейоза. Нарушение этих механизмов может стать причиной ооцитарной некомпетентности, остановки развития на ранних стадиях и, как следствие, снижения фертильности. Возможным механизмом преодоления блока мейоза в будущем может стать таргетное воздействие на ключевые сигнальные пути, регулирующие уровни циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ). Одним из перспективных направлений является модуляция активности фосфодиэстеразы 3А (PDE3A), которая отвечает за снижение уровня цАМФ в ооците, необходимого для возобновления мейоза. Также возможна регуляция проницаемости щелевых контактов между соматическими клетками и ооцитом, что повлияет на транспорт сигнальных молекул и инициацию созревания.

Дополнительно активация сигнального каскада EGFR–ERK1/2 через эпирегулин и амфирегулин, индуцируемые лютеинизирующим гормоном, может быть использована как механизм стимуляции мейоза *in vitro*. Перспективным считается также воздействие на рецепторы NPR2 и секрецию натрийуретического пептида С-типа (CNP), регулирующего уровень цГМФ. Развитие этих подходов может позволить точно управлять созреванием ооцитов, повышая их компетентность в рамках вспомогательных репродуктивных технологий.

#### Литература / References

1. Anderson E., Albertini D.F. Gap junctions between the oocyte and companion follicle cells in the mammalian ovary. *J Cell Biol*, 1976, vol. 71(2), pp. 680–686. DOI: 10.1083/jcb.71.2.680.
2. Anderson E., Wilkinson R.F., Lee G. et al. A correlative microscopical analysis of differentiating ovarian follicles of mammals. *J Morphol.*, 1978, vol. 156(3), pp. 339–366. DOI: 10.1002/jmor.1051560303.
3. Ashkenazi H., Cao X., Motola S. et al. Epidermal growth factor family members: endogenous mediators of the ovulatory response. *Endocrinology*, 2005, vol. 146(1), pp. 77–84. DOI: 10.1210/en.2004-0588.
4. Bevans C.G., Kordel M., Rhee S.K. et al. Isoform composition of connexin channels determines selectivity among second messengers and uncharged molecules. *J Biol Chem*, 1998, vol. 273(5), pp. 2808–2816. DOI: 10.1074/jbc.273.5.2808.
5. Chen J., Torcia S., Xie F. et al. Somatic cells regulate maternal mRNA translation and developmental competence of mouse oocytes. *Nat Cell Biol.*, 2013, vol. 15(12), pp. 1415–1423. DOI: 10.1038/ncb2873.
6. Chen X., Zhou B., Yan J. et al. Epidermal growth factor receptor activation by protein kinase C is necessary for FSH-induced meiotic resumption in porcine cumulus-oocyte complexes. *J Endocrinol.*, 2008, vol. 197(2), pp. 409–419. DOI: 10.1677/JOE-07-0592.
7. Cho W.K., Stern S., Biggers J.D. Inhibitory effect of dibutyryl cAMP on mouse oocyte maturation in vitro. *J Exp Zool*, 1974, vol. 187(3), pp. 383–386. DOI: 10.1002/jez.1401870307.
8. Conti M., Hsieh M., Zama A.M. et al. Novel signaling mechanisms in the ovary during oocyte maturation and ovulation. *Mol. Cell Endocrinol.*, 2012, vol. 356(1-2), pp. 65–73. DOI: 10.1016/j.mce.2011.11.002.
9. Dekel N., Beers W.H. Rat oocyte maturation in vitro: relief of cyclic AMP inhibition by gonadotropins. *Proc Natl AcadSci USA*, 1978, vol. 75(9), pp. 4369–4373. DOI: 10.1073/pnas.75.9.4369.
10. DiLuigi A., Weitzman V.N., Pace M.C. et al. Meiotic arrest in human oocytes is maintained by a Gs signaling pathway. *BiolReprod.*, 2008, vol. 78(4), pp. 667–672. DOI: 10.1095/biolreprod.107.066019.
11. Dumesic D.A., Meldrum D.R., Katz-Jaffe M.G. et al. Oocyte environment: follicular fluid and cumulus cells are critical for oocyte health. *FertilSteril.*, 2015, vol. 103(2), pp. 303–316. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.11.015.
12. Edson M.A., Nagaraja A.K., Matzuk M.M. The mammalian ovary from genesis to revelation. *Endocr Rev.*, 2009, vol. 30(6), pp. 624–712. DOI: 10.1210/er.2009-0012.
13. Egbert J.R., Uliasz T.F., Shuhaibar L.C. et al. Luteinizing hormone causes phosphorylation and activation of the cyclic GMP phosphodiesterase PDE5 in rat ovarian follicles, contributing, together with PDE1 activity, to the resumption of meiosis. *Biol. Reprod.*, 2016, vol. 94(110), pp. 1–11. DOI: 10.1095/biolreprod.115.135897.
14. Eppig J.J., O'Brien M., Wigglesworth K. Mammalian oocyte growth and development in vitro. *MolReprod.*, 1996, vol. 44(2), pp. 260–273. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2795(199606)44:2<260::AID-MR-D17>3.0.CO;2-6.
15. Eppig J.J., Wigglesworth K., Pendola F.L. The mammalian oocyte orchestrates the rate of ovarian follicular development. *Proc Natl AcadSci USA*, 2002, vol. 99(5), pp. 2890–2894. DOI: 10.1073/pnas.05-2658699.

16. Fan H.Y., Liu Z., Shimada M. et al. MAPK3/1 (ERK1/2) in ovarian granulosa cells are essential for female fertility. *Scienc*, 2009, vol. 324(5929), pp. 938–941. DOI: 10.1126/science.1171396.
17. Flynn M.P., Maizels E.T., Karlsson A.B. et al. Luteinizing hormone receptor activation in ovarian granulosa cells promotes protein kinase A-dependent dephosphorylation of microtubule-associated protein 2D. *Mol. Endocrinol.*, 2008, vol. 22, pp. 1695–1710. DOI: 10.1210/me.2007-0457.
18. Fru K.N., Cherian-Shaw M., Puttabatappa M. et al. Regulation of granulosa cell proliferation and EGF-like ligands during the periovulatory interval in monkeys. *Hum Reprod.*, 2007, vol. 22(5), pp. 1247–1252. DOI: 10.1093/humrep/del519.
19. Gilchrist R.B., Luciano A.M., Richani D. et al. Oocyte maturation and quality: role of cyclic nucleotides. *Reproduction*, 2016, vol. 152(5), pp. 143–157. DOI: 10.1530/REP-15-0606.
20. Gittens J.E., Kidder G.M. Differential contributions of connexin37 and connexin43 to oogenesis revealed in chimeric reaggregated mouse ovaries. *J Cell Sci.*, 2005, vol. 118(Pt 21), pp. 5071–5078. DOI: 10.1242/jcs.02624.
21. Horner K., Livera G., Hinckley M. et al. Rodent oocytes express an active adenylyl cyclase required for meiotic arrest. *Dev Biol.*, 2003, vol. 258(2), pp. 385–396. DOI: 10.1016/s0012-1606(03)00134-9.
22. Hsieh M., Lee D., Panigone S. et al. Luteinizing hormone-dependent activation of the epidermal growth factor network is essential for ovulation. *Mol Cell Biol.*, 2007, vol. 27(5), pp. 1914–1924. DOI: 10.1128/MCB.01919-06.
23. Hsueh A.J., Kawamura K., Cheng Y. et al. Intraovarian control of early folliculogenesis. *Endocr Rev.*, 2015, vol. 36(1), pp. 1–24. DOI: 10.1210/er.2014-1020.
24. Hubbard C.J., Terranova P.F. Inhibitory action of cyclic guanosine 5'-phosphoric acid (GMP) on oocyte maturation: dependence on an intact cumulus. *BiolReprod.*, 1982, vol. 26(4), pp. 628–632. DOI: 10.1095/biolreprod26.4.628.
25. Hubbard C.J. Cyclic AMP changes in the component cells of Graafian follicles: possible influences on maturation in the follicle-enclosed oocytes of hamsters. *Dev Biol.*, 1986, vol. 118(2), pp. 343–351. DOI: 10.1016/0012-1606(86)90003-5.
26. Hunzicker-Dunn M. Rabbit follicular adenylyl cyclase activity. I. Conditions of assay and gonadotropin sensitivity in granulosa cells and follicle shells. *Biol. Reprod.*, 1981, vol. 24, pp. 267–278. DOI: 10.1095/biolreprod24.2.267.
27. Inoue Y., Miyamoto S., Fukami T. et al. Amphiregulin is much more abundantly expressed than transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor in human follicular fluid obtained from patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *FertilSteril.*, 2009, vol. 91(4), pp. 1035–1041. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.014.
28. Jaffe L.A., Egbert J.R. Regulation of Mammalian Oocyte Meiosis by Intercellular Communication Within the Ovarian Follicle. *Annu Rev Physiol.*, 2017, vol. 79, pp. 237–260. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034102.
29. Jensen J.T., Schwinof K.M., Zelinski-Wooten M.B. et al. Phosphodiesterase 3 inhibitors selectively block the spontaneous resumption of meiosis by macaque oocytes in vitro. *Hum Reprod.*, 2002, vol. 17(8), pp. 2079–2084. DOI: 10.1093/humrep/17.8.2079.
30. Jia Z., Wang X. Effects of C-type natriuretic peptide on meiotic arrest and developmental competence of bovine oocyte derived from small and medium follicles. *Sci Rep.*, 2020, vol. 10(1), pp. 18213. DOI: 10.1038/s41598-020-75354-5.
31. Kanaporis G., Mese G., Valiuniene L. et al. Gap junction channels exhibit connexin-specific permeability to cyclic nucleotides. *J Gen Physiol.*, 2008, vol. 131(4), pp. 293–305. DOI: 10.1085/jgp.200709934.
32. Kawamura K., Cheng Y., Kawamura N. et al. Pre-ovulatory LH/hCG surge decreases C-type natriuretic peptide secretion by ovarian granulosa cells to promote meiotic resumption of pre-ovulatory oocytes. *Hum Reprod.*, 2011, vol. 26(11), pp. 3094–3101. DOI: 10.1093/humrep/der282.
33. Khan S., Ali R.H., Abbasi S. et al. Novel mutations in natriuretic peptide receptor-2 gene underlie acromesomelic dysplasia, type maroteaux. *BMC Med Genet.*, 2012, vol. 13(44). DOI: 10.1186/1471-2350-13-44.
34. Laforest M.F., Pouliot E., Guéguen L. et al. Fundamental significance of specific phosphodiesterases in the control of spontaneous meiotic resumption in porcine oocytes. *MolReprod Dev.* 2005, vol. 70(3), pp. 361–372. DOI: 10.1002/mrd.20203.
35. Li T.Y., Colley D., Barr K.J. et al. Rescue of oogenesis in Cx37-null mutant mice by oocyte-specific replacement with Cx43. *J Cell Sci.*, 2007, vol. 120(23), pp. 4117–4125. DOI: 10.1242/jcs.03488.
36. Lindbloom S.M., Farmerie T.A., Clay C.M. et al. Potential involvement of EGF-like growth factors and phosphodiesterases in initiation of equine oocyte maturation. *AnimReprod Sci.*, 2008, vol. 103(1-2), pp. 187–192. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2007.04.006.
37. Lyga S., Volpe S., Werthmann R.C. et al. Persistent cAMP Signaling by Internalized LH Receptors in Ovarian Follicles. *Endocrinology*, 2016, vol. 157(4), pp. 1613–1621. DOI: 10.1210/en.2015-1945. Epub 2016 Feb 1.
38. Magnusson C., Hillensjö T. Inhibition of maturation and metabolism in rat oocytes by cyclic amp. *J Exp Zool*, 1977, vol. 201(1), pp. 139–147. DOI: 10.1002/jez.1402010117.
39. Makabe S., Naguro T., Stallone T. Oocyte-follicle cell interactions during ovarian follicle development, as seen by high resolution scanning and transmission electron microscopy in humans. *Microsc Res Tech.*, 2006, vol. 69(6), pp. 436–449. DOI: 10.1002/jemt.20303.

40. Masciarelli S., Horner K., Liu C. et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterase 3A-deficient mice as a model of female infertility. *J Clin Invest.*, 2004, vol. 114(2), pp. 196–205. DOI: 10.1172/JCI21804.
41. Maurice D.H., Haslam R.J. Molecular basis of the synergistic inhibition of platelet function by nitrovasodilators and activators of adenylate cyclase: inhibition of cyclic AMP breakdown by cyclic GMP. *MolPharmacol.*, 1990, vol. 37(5), pp. 671–681.
42. Mayes M.A., Sirard M.A. Effect of type 3 and type 4 phosphodiesterase inhibitors on the maintenance of bovine oocytes in meiotic arrest. *BiolReprod.*, 2002, vol. 66(1), pp. 180–184. DOI: 10.1095/biolreprod66.1.180.
43. McGee E.A., Hsueh A.J. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *EndocrRev.*, 2000, vol. 21(2), pp. 200–214. DOI: 10.1210/edrv.21.2.0394.
44. Mehlmann L.M., Jones T.L., Jaffe L.A. Meiotic arrest in the mouse follicle maintained by a Gs protein in the oocyte. *Science*, 2002, vol. 297(5585), pp. 1343–1345. DOI: 10.1126/science.1073978.
45. Messinger S.M., Albertini D.F. Centrosome and microtubule dynamics during meiotic progression in the mouse oocyte. *J CellSci.*, 1991, vol. 100(Pt 2), pp. 289–298. DOI: 10.1242/jcs.100.2.289.
46. Nogueira D., Albano C., Adriaenssens T. et al. Human oocytes reversibly arrested in prophase I by phosphodiesterase type 3 inhibitor in vitro. *BiolReprod.*, 2003, vol. 69(3), pp. 1042–1052. DOI: 10.1095/biolreprod.103.015982.
47. Norris R.P., Freudzon M., Mehlmann L.M. et al. Luteinizing hormone causes MAP kinase-dependent phosphorylation and closure of connexin 43 gap junctions in mouse ovarian follicles: one of two paths to meiotic resumption. *Development*, 2008, vol. 135(19), pp. 3229–3238. DOI: 10.1242/dev.025494.
48. Norris R.P., Freudzon M., Mehlmann L.M. et al. Luteinizing hormone causes MAPK-dependent phosphorylation and closure of Cx43 gap junctions in mouse ovarian follicles: one of two paths to meiotic resumption. *Development*, 2008, vol. 135, pp. 3229–3238. DOI: 10.1242/dev.025494.
49. Norris R.P., Freudzon M., Nikolaev V.O. et al. Epidermal growth factor receptor kinase activity is required for gap junction closure and for part of the decrease in ovarian follicle cGMP in response to LH. *Reproduction*, 2010, vol. 140(5), pp. 655–662. DOI: 10.1530/REP-10-0288.
50. Norris R.P., Ratzan W.J., Freudzon M. et al. Cyclic GMP from the surrounding somatic cells regulates cyclic AMP and meiosis in the mouse oocyte. *Development*, 2009, vol. 136(11), pp. 1869–1878. DOI: 10.1242/dev.035238.
51. Park J.Y., Su Y.Q., Ariga M. et al. EGF-like growth factors as mediators of LH action in the ovulatory follicle. *Science*, 2004, vol. 303(5658), pp. 682–684. DOI: 10.1126/science.1092463.
52. Pedersen T., Peters H. Proposal for a classification of oocytes and follicles in the mouse ovary. *J ReprodFertil.* 1968, vol. 17(3), pp. 555–557. DOI: 10.1530/jrf.0.0170555.
53. Ponsioen B., van Zeijl L., Moolenaar W.H. et al. Direct measurement of cyclic AMP diffusion and signaling through connexin43 gap junctional channels. *Exp Cell Res.*, 2007, vol. 313(2), pp. 415–423. DOI: 10.1016/j.yexcr.2006.10.029.
54. Ratner A. Effects of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone upon cyclic AMP and cyclic GMP levels in rat ovaries in vitro. *Endocrinology*, 1976, vol. 99(6), pp. 1496–1500. DOI: 10.1210/endo-99-6-1496.
55. Reinhardt R.R., Chin E., Zhou J. et al. Distinctive anatomical patterns of gene expression for cGMP-inhibited cyclic nucleotide phosphodiesterases. *J Clin Invest.*, 1995, vol. 95(4), pp. 1528–1538. DOI: 10.1172/JCI117825.
56. Richard S., Baltz J.M. Prophase I arrest of mouse oocytes mediated by natriuretic peptide precursor C requires GJA1 (connexin-43) and GJA4 (connexin-37) gap junctions in the antral follicle and cumulus oocyte complex. *Biol. Reprod.*, 2014, vol. 90(6), p. 137. DOI: 10.1095/biolreprod.114.118505.
57. Rodriguez K.F., Couse J.F., Jayes F.L. et al. Insufficient luteinizing hormone-induced intracellular signaling disrupts ovulation in preovulatory follicles lacking estrogen receptor- $\beta$ . *Endocrinology*, 2010, vol. 151(6), pp. 2826–2834. DOI: 10.1210/en.2009-1446.
58. Santiquet N., Papillon-Dion E., Djender N. et al. New elements in the C-type natriuretic peptide signaling pathway inhibiting swine in vitro oocyte meiotic resumption. *BiolReprod.*, 2014, vol. 91(1), p. 16. DOI: 10.1095/biolreprod.113.114132.
59. Schultz R.M., Montgomery R.R., Belanoff J.R. Regulation of mouse oocyte meiotic maturation: implication of a decrease in oocyte cAMP and protein dephosphorylation in commitment to resume meiosis. *Dev Biol.*, 1983, vol. 97(2), pp. 264–273. DOI: 10.1016/0012-1606(83)90085-4.
60. Sekiguchi T., Mizutani T., Yamada K. et al. Expression of epregrulin and amphiregulin in the rat ovary. *J MolEndocrinol*, 2004, vol. 33(1), pp. 281–291. DOI: 10.1677/jme.0.0330281.
61. Sela-Abramovich S., Edry I., Galiani D. et al. Disruption of gap junctional communication within the ovarian follicle induces oocyte maturation. *Endocrinology*, 2006, vol. 147, pp. 2280–2286. DOI: 10.1210/en.2005-1011.
62. Shuhaibar L.C., Egbert J.R., Norris R.P. et al. Intercellular signaling via cyclic GMP diffusion through gap junctions restarts meiosis in mouse ovarian follicles. *Proc Natl AcadSci USA*, 2015, vol. 112(17), pp. 5527–5532. DOI: 10.1073/pnas.1423598112.

63. Silber S.J., Kato K., Aoyama N. et al. Intrinsic fertility of human oocytes. *FertilSteril.*, 2017, vol. 107(5), pp. 1232–1237. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.014.
64. Simon A.M., Goodenough D.A., Li E. et al. Female infertility in mice lacking connexin 37. *Nature*, 1997, vol. 385(6616), pp. 525–529. DOI: 10.1038/385525a0.
65. Solc P., Schultz R.M., Motlik J. Prophase I arrest and progression to metaphase I in mouse oocytes: comparison of resumption of meiosis and recovery from G2-arrest in somatic cells. *Mol Hum Reprod.*, 2010, vol. 16(9), pp. 654–664. DOI: 10.1093/molehr/gaq034.
66. Su Y.Q., Wigglesworth K., Pendola F.L. et al. Mitogen-activated protein kinase activity in cumulus cells is essential for gonadotropin-induced oocyte meiotic resumption and cumulus expansion in the mouse. *Endocrinology*, 2002, vol. 143(6), pp. 2221–2232. DOI: 10.1210/endo.143.6.8845.
67. Thomas R.E., Armstrong D.T., Gilchrist R.B. Differential effects of specific phosphodiesterase isoenzyme inhibitors on bovine oocyte meiotic maturation. *Dev Biol.*, 2002, vol. 244(2), pp. 215–225. DOI: 10.1006/dbio.2002.0609.
68. Tsafiri A., Chun S.Y., Zhang R. et al. Oocyte maturation involves compartmentalization and opposing changes of cAMP levels in follicular somatic and germ cells: studies using selective phosphodiesterase inhibitors. *Dev Biol.*, 1996, vol. 178(2), pp. 393–402. DOI: 10.1006/dbio.1996.0226.
69. Tsafiri A., Lindner H.R., Zor U. et al. In-vitro induction of meiotic division in follicle-enclosed rat oocytes by LH, cyclic AMP and prostaglandin E 2. *J ReprodFertil.*, 1972, vol. 31(1), pp. 39–50. DOI: 10.1530/jrf.0.0310039.
70. Törmell J., Billig H., Hillensjö T. Regulation of oocyte maturation by changes in ovarian levels of cyclic nucleotides. *Hum Reprod.*, 1991, vol. 6(3), pp. 411–422. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137351.
71. Vaccari S., Weeks J.L., Hsieh M. et al. Cyclic GMP signaling is involved in the luteinizing hormone-dependent meiotic maturation of mouse oocytes. *BiolReprod.*, 2009, vol. 81(3), pp. 595–604. doi: 10.1095/biolreprod.109.077768.
72. Van den Hurk R., Zhao J. Formation of mammalian oocytes and their growth, differentiation and maturation within ovarian follicles. *Theriogenology*, 2005, vol. 63(6), pp. 1717–1751. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2004.08.005.
73. Wang Y., Li J., Ying Wang C., Yan Kwok A.H. et al. Epidermal growth factor (EGF) receptor ligands in the chicken ovary: I. Evidence for heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) as a potential oocyte-derived signal to control granulosa cell proliferation and HB-EGF and kit ligand expression. *Endocrinology*, 2007, vol. 148(7), pp. 3426–3440. DOI: 10.1210/en.2006-1383.
74. Wiersma A., Hirsch B., Tsafiri A. et al. Phosphodiesterase 3 inhibitors suppress oocyte maturation and consequent pregnancy without affecting ovulation and cyclicity in rodents. *J Clin Invest.*, 1998, vol. 102(3), pp. 532–537. DOI: 10.1172/JCI2566.
75. Zamah A.M., Hsieh M., Chen J. et al. Human oocyte maturation is dependent on LH-stimulated accumulation of the epidermal growth factor-like growth factor, amphiregulin. *Hum Reprod.*, 2010, vol. 25(10), pp. 2569–2578. DOI: 10.1093/humrep/deq212.
76. Zhang M., Su Y.Q., Sugiura K. et al. Granulosa cell ligand NPPC and its receptor NPR2 maintain meiotic arrest in mouse oocytes. *Science*, 2010, vol. 330(6002), pp. 366–369. DOI: 10.1126/science.
77. Zhang Q., Liu D., Zhang M. et al. Effects of brain-derived neurotrophic factor on oocyte maturation and embryonic development in a rat model of polycystic ovary syndrome. *ReprodFertil Dev.*, 2016, vol. 28(12), pp. 1904–1915. DOI: 10.1071/RD15131.

---

**ЖИЗНИН ВАСИЛИЙ ВИКТОРОВИЧ** – аспирант кафедры гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара; заведующий эмбриологической лабораторией, АО «Центр семейной медицины», Россия, Магнитогорск (4uter2@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0604-881X>).

**ШУРЫГИНА ОКСАНА ВИКТОРОВНА** – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии и эмбриологии, профессор кафедры репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, Самарский государственный медицинский университет; заведующая эмбриологической лабораторией, Клинический госпиталь ИДК «Мать и дитя», Россия, Самара (oks-shurygina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3903-4350>).

**ПОПОВА ОЛЬГА ОЛЕГОВНА** – соискатель ученой степени кандидата медицинских наук кафедры гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара (porovaoo@outlook.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8681-8844>).

**БАЧУРИН АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ** – соискатель ученой степени кандидата медицинских наук кафедры гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара (bachurin.a.v@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3768-7657>).

**КУТИХИН ДМИТРИЙ ЮРЬЕВИЧ** – ординатор кафедры гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара (Lol.gor.2017@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6944-8565>).

---

Vasily V. ZHIZNIN, Oksana V. SHURYGINA, Olga O. POPOVA,  
Alexey V. BACHURIN, Dmitry Yu. KUTIKHIN

**MOLECULAR MECHANISMS OF OOCYTE MATURATION:  
THE ROLE OF LUTEINIZING HORMONE IN MEIOSIS REGULATION**

**Key words:** oogenesis, meiosis, cumulus cells, cyclic nucleotides (cAMP, cGMP), assisted reproductive technologies, luteinizing hormone.

*In this review paper, the molecular mechanisms of mammalian oocyte meiotic maturation are considered in detail, with an emphasis on the role of luteinizing hormone and its interaction with signaling pathways regulating cyclic nucleotide levels (cAMP and cGMP). A structured analysis of the key stages of folliculogenesis, the mechanism of meiotic blocking and its removal, as well as the molecular components involved in regulating the permeability of gap junctions between somatic cells and the oocyte is presented. The contribution of various phosphodiesterases, receptors, and peptide mediators to initiation of meiosis is discussed. Special attention is paid to the dual role of the luteinizing hormone: as a trigger for a cascade of intracellular changes in granulosa and cumulus cells, and as an indirect initiator of meiosis resumption in the oocyte. The latest achievements in the field of visualizing and monitoring intracellular signaling events using FRET-sensors and molecular markers are considered. The review differs from previously published similar papers in that it does not limit itself to describing individual signaling components, but builds a holistic model of meiosis regulation, including both classical and recently discovered molecules. Besides, the work examines promising directions of modulating these processes within the framework of assisted reproductive technologies, suggesting potential targets for improving oocytic competence and the success of in vitro fertilization programs.*

---

**VASILY V. ZHIZNIN** – Post-Graduate Student, Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Russia, Samara; Head of the Embryology Laboratory, «Family Medicine Center» JSC, Russia, Magnitogorsk (4uter2@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0604-881X>).

**OKSANA V. SHURYGINA** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Histology and Embryology, Department of Reproductive Medicine, Clinical Embryology and Genetics, Samara State Medical University; Head of the Embryology Laboratory, IDK «Mother and Child» Clinical Hospital, Russia, Samara (oks-shurygina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3903-4350>).

**OLGA O. POPOVA** – a Competitor of Scientific Degree of Medical Sciences Candidate, Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Russia, Samara (popovaoo@outlook.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8681-8844>).

**ALEXEY V. BACHURIN** – a Competitor of Scientific Degree of Medical Sciences Candidate, Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Russia, Samara (bachurin.a.v@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3768-7657>).

**DMITRY Yu. KUTIKHIN** – Resident, Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Russia, Samara (Lol.gor.2017@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6944-8565>).

---

**Формат цитирования:** Молекулярные механизмы созревания ооцита: роль лютеинизирующего гормона в регуляции мейоза [Электронный ресурс] / В.В. Жизнин, О.В. Шурьгина, О.О. Попова и др. // Acta medica Eurasica. 2025. № 2. С. 71–83. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/2/9>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-2-71-83.